

AVENTIS

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
25 mars 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/024712 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 401/06, A61K  
31/4709, A61P 31/04, C07D 409/14, 211/34**

(21) Numéro de la demande internationale :  
**PCT/FR2003/002686**

(22) Date de dépôt international :  
10 septembre 2003 (10.09.2003)

(25) Langue de dépôt : **français**

(26) Langue de publication : **français**

(30) Données relatives à la priorité :  
02/11212 11 septembre 2002 (11.09.2002) FR

(71) Déposant : **AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]**; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: **BACQUE, Eric**; 123, allée de la Clairière, F-91190 Gif sur Yvette (FR). **BIGOT, Antony**; 8, rue Jean Rostand, F-91300 Massy (FR). **EL AHMAD, Youssef**; 11, avenue de Verdun, F-94000 Creteil (FR). **RONAN**,

**Baptiste**; 15, allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR). **TABART, Michel**; 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). **VIVIANI, Fabrice**; 46, rue Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR). **MALLERON, Jean-Luc**; 2, allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). **MIGNANI, Serge**; 14, avenue de Robinson, F-92290 Châtenay-Malabry (FR).

(74) Mandataire : **DAVID, François**; Aventis Pharma S.A., 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

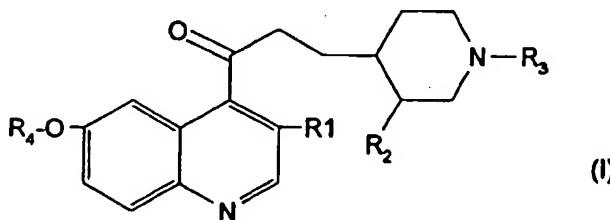
(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, RO, SC, SG, SY, TN, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA.

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*[Suite sur la page suivante]*

(54) Title: **PIPERIDINE QUINOLYL PROPYL DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND INTERMEDIATES AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME**

(54) Titre : **DERIVES DE LA QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'ANTIMICROBIENS**



WO 2004/024712 A1 heteroalkylthio (5 to 6 members and 1 to 4 heteroatoms, selected among N, O and S), optionally substituted by halogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, carboxy, alkoxy carbonyl, cyano or amino or R<sub>3</sub> is propargyl substituted by phenyl, or heteroaryl such as defined above; R<sub>4</sub> is alkyl, alkenyl-CH<sub>2</sub>- or alkynyl-CH<sub>2</sub>-, cycloalkyl or cycloalkyl alkyl, in their various isomeric separated or mixed forms, as well as their salts. The method also concerns a method for preparing-said derivatives and compositions containing them. Said novel derivatives are potent antibacterial agents.

(57) Abstract: The invention concerns piperidine quinolyl derivatives of general formula (I), wherein: R<sub>1</sub> is hydrogen or fluorine; R<sub>2</sub> is carboxy, carboxymethyl or hydroxymethyl; R<sub>3</sub> is alkyl substituted either by a phenylthio optionally substituted by halogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, carboxy, alkoxy carbonyl, cyano or amino, or by cycloalkylthio (3 to 7 members) optionally substituted by halogen or trifluoromethyl, or

(57) Abrégé : Dérivés de quinolyl pipéridine de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est hydrogène ou fluor, R<sub>2</sub> est carboxy, carboxyméthyle ou hydroxyméthyle, R<sub>3</sub> est alcoyle substitué soit par phénylthio éventuellement substitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyoxy carbonyle cyano ou amino, soit par cycloalcoyoxy (3 à 7 chaînons) éventuellement substitué par halogène ou trifluorométhyle, soit par hétéroarylthio (5 à 6 chaînons et 1 à 4 hétéroatomes) choisis parmi N, O et S), éventuellement substitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyoxy carbonyle, cyano ou amino ou R<sub>3</sub> est propargyle substitué par phényle, ou hétéroaryle tels que définis ci-dessus, R<sub>4</sub> est alcoyle, alcényl-CH<sub>2</sub> ou alcynyl-CH<sub>2</sub>, cycloalcoyle ou cycloalcoy alcoyle, sous leurs différentes formes isomères séparées ou en mélanges, ainsi que leurs sels, leur procédé et intermédiaires de préparation et les compositions les renfermant. Ces nouveaux dérivés sont de puissants agents antibactériens.



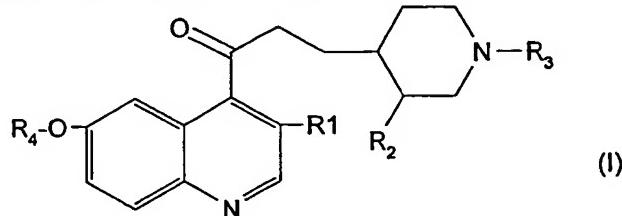
**Publiée :**

- *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

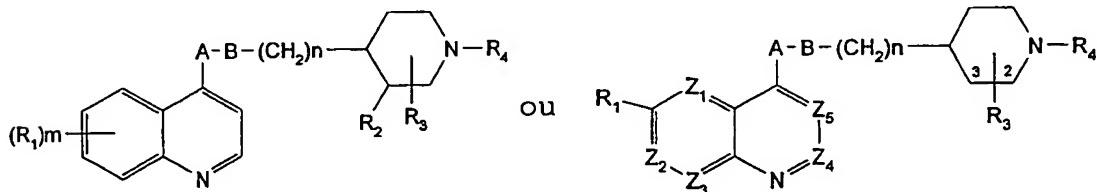
DERIVES DE LA QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE, LEUR PROCEDE ET  
INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES  
CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés de quinolyl  
5 propyl pipéridine de formule générale (I) :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également procédé et intermédiaires de préparation et les compositions les contenant.

10 Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :



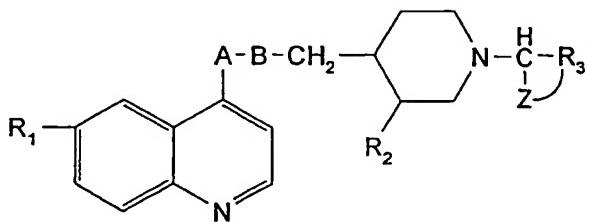
15 dans laquelle le radical  $R_1$  est notamment alcoxy (C1-6),  $R_2$  est hydrogène,  $R_3$  est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcoylcarbonyle, alcényle, alcényloxycarbonyle, alcénylcarbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle ...,  $R_4$  est un 20 groupe  $-CH_2-R_5$  pour lequel  $R_5$  est sélectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué ...,  $n$  est 0

- trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino, par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène et
- 5 trifluorométhyle, ou par un radical hétéroarylthio de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle,
- 10 trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino ou R<sub>3</sub> représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
- 15 carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino, ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène et trifluorométhyle, ou substitué par un radical hétéroaryle de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes
- 20 choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino, et
- 25 R<sub>4</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényl-CH<sub>2</sub>- ou alcynyl-CH<sub>2</sub>- dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 8 atomes de carbone,
- 30 sous leurs formes isomères, énantiomères et diastéréoisomères, séparées ou en mélanges, ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent, sauf mention spéciale, 1 à 4 atomes de carbone, et que lorsque R<sub>3</sub>

à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, NR<sub>11</sub>, CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> pour lequel R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcène, alcényle, alcénylcarbonyle, hydroxy, amino, et Z<sub>1</sub> à Z<sub>5</sub> sont N 5 ou CR<sub>1a</sub> ...

Dans la demande de brevet européen EP30044 ont été décrits des dérivés de quinoléine utiles comme cardiovasculaires, répondant à la formule générale :



- 10 dans laquelle R<sub>1</sub> est notamment alcoyloxy, A-B est -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CHOH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHOH-, -CH<sub>2</sub>-CO- ou -CO-CH<sub>2</sub>-, R<sub>1</sub> est H, OH ou alcoyloxy, R<sub>2</sub> est éthyle ou vinyle, R<sub>3</sub> est notamment alcoyle, hydroxyalcoyle, cycloalcoyle, hydroxy, alcène, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle, diphénylalcoyle  
15 éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, benzoyl ou benzoylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle éventuellement substitué et Z est H ou alcoyle ou forme avec R<sub>3</sub> un radical cycloalcoyle.

20 Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) pour lesquels :

R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ou de fluor,

25 R<sub>2</sub> représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou hydroxyméthyle,

R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle,

porte un substituant halogène, celui-ci peut être choisi parmi fluor, chlore, brome et iodé, le fluor étant préféré.

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque R<sub>3</sub> porte un substituant hétéroaryle, ce dernier peut être choisi, à titre 5 non limitatif, parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyde, thiazolyde, oxazolyde, thiadiazolyde, oxadiazolyde, tétrazolyde, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle et pyrimidinyle.

L'invention a notamment pour objet les dérivés de 10 formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle R<sub>4</sub> représente un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment méthyle, ceux dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical carboxy et ceux dans laquelle R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle, notamment éthyle, substitué 15 par un radical phénylthio, cycloalcoylthio ou hétéroarylthio éventuellement substitués tels que définis plus haut, plus particulièrement ceux dans laquelle R<sub>3</sub> représente un radical éthyle substitué par un radical thiénylthio, phénylthio substitué par halogène, notamment fluor, ou par 20 trifluorométhyle, cyclohexylthio ou cyclopentylthio, et ceux dont les noms suivent :

Acide 1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylique,

25 Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique,

Acide 4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique,

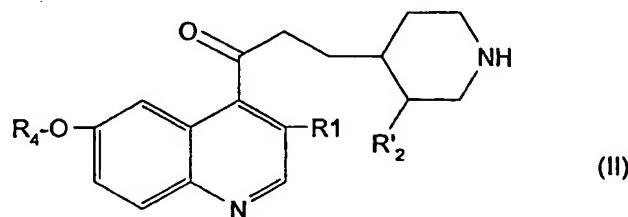
Acide 4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétique,

Acide 4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique,

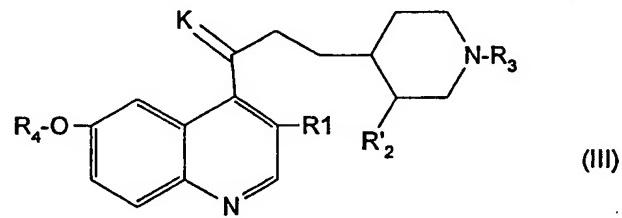
Acide 4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-5 trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique,

sous leurs différentes formes isomères, séparées ou en mélanges, ainsi que leurs sels.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus selon le procédé A par condensation de la chaîne R<sub>3</sub> sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II) :



dans laquelle la fonction cétone est, le cas échéant, intermédiairement protégée, R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment et R'<sub>2</sub> représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (III) :



pour lequel R<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme ci-dessus et K représentent un atome d'oxygène ou un groupement protecteur de cétone, puis transformation de R'<sub>2</sub> en un radical carboxy ou carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, réduction du radical carboxy ainsi obtenu ou du radical carboxy protégé que peut représenter R'<sub>2</sub> en un radical hydroxyméthyle et éventuellement transformation de celui-ci en un radical carboxyméthyle selon les méthodes habituelles, puis, le cas échéant, séparation

des isomères, élimination du radical protecteur d'acide, élimination du radical protecteur de la cétone, et/ou transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne  $R_3$  sur la pipéridine  
5 s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle  $R_3$  est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyloxy, un radical 10 trifluorométhylsulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon par exemple) dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acetonitrile par exemple) en présence 15 d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. De préférence, on fait agir un dérivé pour lequel X est un 20 atome de brome ou d'iode.

Des dérivés de formule (IV) sont décrits ou peuvent être préparés comme décrit, par exemple, dans les demandes WO200125227 et WO 200240474.

Lorsque  $R_3$  représente propargyle substitué par phényle, 25 cycloalcoyle ou hétéroaryle, il peut être aussi préférable de condenser un halogénure de propargyle, puis de substituer la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétéroaryle. Dans cette alternative, la condensation de la chaîne propargylique s'effectue au moyen de bromure de propargyle, 30 dans les conditions énoncées ci-dessus, le cas échéant en présence d'un iodure de métal alcalin comme par exemple l'iodure de potassium ou de sodium.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un radical phényle ou hétéroaryle, la réaction s'effectue par action d'un 35 halogénure dérivé du radical cyclique à substituer, en présence de triéthylamine, en milieu anhydre, éventuellement

sans solvant ou dans un solvant tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en présence d'un sel de palladium comme par exemple le tétrakis triphénylphosphine palladium et d'iodure cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un groupement cycloalkyle, la réaction s'effectue, après protection sous forme d'acétal cyclique ou non de la fonction cétone en position alpha de la quinoléine, par action d'un organolithien comme le n-butyllithium ou le tert-butyllithium sur le dérivé propargylique obtenu précédemment, en milieu anhydre dans un éther comme par exemple le tétrahydrofurane à une température comprise entre -78 et 0°C, puis action d'une cycloalcanone suivi de la désoxygénéation de l'alcool intermédiaire et enfin de la déprotection de la fonction cétone selon les méthodes classiques.

Il est entendu que, lorsque les radicaux alcoyle représentés par R<sub>3</sub> portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2<sup>ème</sup> éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le radical carboxy ou carboxyméthyle protégé représenté par R'<sub>2</sub> peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthyliques, benzyliques, tertiobutyliques., ou bien les esters d'allyle ou de phénylpropyle. Le cas échéant, la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction. Dans ce cas le produit de formule générale (II) mis en oeuvre porte un radical R'<sub>2</sub> est un radical carboxy ou carboxyméthyle.

L'élimination, le cas échéant, du radical protecteur d'acide pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R<sub>2</sub> est un radical carboxy ou carboxyméthyle, s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par 5 hydrolyse acide ou saponification de l'ester R'<sub>2</sub>. On fait notamment agir la soude en milieu hydroorganique, par exemple dans un alcool comme le méthanol ou un éther comme le dioxane, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. On peut 10 également mettre en oeuvre une hydrolyse en milieu chlorhydrique aqueux à une température comprise entre 20 et 100°C.

Selon l'invention, le dérivé de formule générale (I) pour lequel R<sub>2</sub> est hydroxyméthyle peut être préparé par action d'un agent de réduction approprié sur un dérivé pour lequel R'<sub>2</sub> est carboxy ou carboxy protégé et la fonction cétone en alpha de la quinoléine est intermédiairement et, également selon l'invention, le dérivé de formule générale (I) pour 20 lequel R<sub>2</sub> est carboxyméthyle peut être préparé à partir du dérivé pour lequel R'<sub>2</sub> est hydroxyméthyle, obtenu comme décrit ci-dessus, par action sur celui-ci d'un agent d'halogénéation ou de tosylation, puis d'un agent de cyanuration et enfin hydrolyse du nitrile.

25

On peut effectuer la réduction du carboxy selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, en particulier par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium 30 par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C. On protège intermédiairement puis déprotège la fonction cétone en position alpha de la quinoléine selon les méthodes classiques connues de l'homme du métier, 35 notamment via un acétal, cyclique ou non.

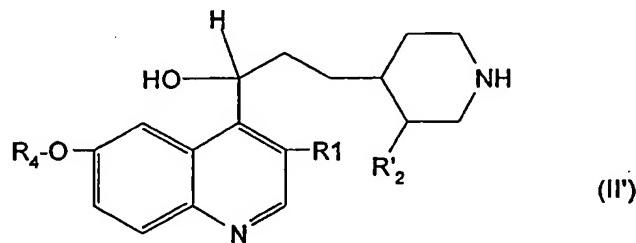
La réduction de l'acide libre peut être effectuée selon des méthodes également connues de l'homme du métier, par

exemple par hydrogénéation en présence d'un catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium, par action de hydroborure de sodium en présence d'acide de Lewis ou d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther. De préférence, la fonction cétone 5 est dans ce cas également intermédiairement protégée.

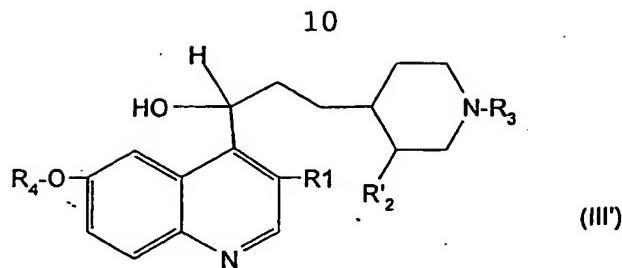
La transformation du radical hydroxyméthyle en position 3 de la pipéridine en un radical carboxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent d'halogénéation 10 comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, ou d'un agent de tosylation, puis d'un cyanure alcalin, par exemple (cyanure de potassium ou cyanure de sodium, pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile.

15 L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) 20 peuvent également être obtenus selon le procédé B, par condensation de la chaîne R<sub>3</sub> sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine (II') de formule générale :



25 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment et R'<sub>2</sub> représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (III') :



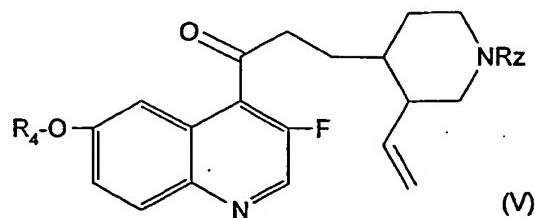
dans laquelle  $R_1$ ,  $R'_2$  et  $R_4$  sont définis comme ci-dessus et  $R_3$  est défini comme précédemment, puis oxydation en cétone de la fonction alcool en position alpha de la quinoléine pour obtenir 5 un dérivé de formule (III) telle que définie précédemment, dans laquelle  $R_1$ ,  $R'_2$  et  $R_4$  sont définis comme précédemment et K représente un atome d'oxygène, et poursuite de la synthèse comme décrit précédemment.

La condensation de la chaîne  $R_3$  sur la pipéridine est 10 effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites dans la méthode A.

L'oxydation en cétone de la fonction alcool est effectuée par les méthodes classiques n'altérant pas le reste de la molécule, par exemple par oxydation selon D.Swern, 15 J.O.C., 44, 41-48 (1979), notamment en présence de chlorure d'oxalyle et de diméthylsulfoxyde, le cas échéant dans un solvant, par exemple le dichlorométhane, à un température comprise entre -60 et 20°C.

Lorsque  $R_1$  est un hydrogène, l'intermédiaire (II) ainsi 20 que l'intermédiaire (II') peuvent être préparés selon une méthode décrite dans le brevet FR 99 11679.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II), pour lequel  $R_1$  est un atome de fluor peut être préparé par oxydation du dérivé de quinolyl propyl pipéridine 25 de formule générale (V) :

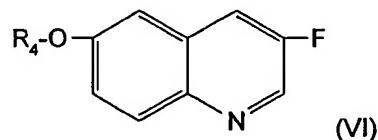


dans lequel Rz représente un radical protecteur d'aminos, protection éventuelle du radical carboxy ainsi obtenu, puis, le cas échéant, après protection de la cétone, réduction du radical carboxy ou du radical carboxy protégé en un radical hydroxyméthyle et transformation de celui-ci en un radical carboxyméthyle comme décrit plus haut, protection de ce dernier et libération de la cétone et de l'amine.

L'oxydation du dérivé de formule (V) est faite de préférence en deux étapes : on obtient tout d'abord le diol par oxydation du groupement vinyl par l'osmate de potassium dihydraté et le N-oxyde de 4-méthyl morpholine dans un mélange de dichlorométhane et d'eau à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant, de préférence à 30°C, puis on oxyde le diol par le permanganate de potassium et le métaperiodate de sodium dans un mélange d'acetonitrile et d'eau à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant, de préférence à 0°C. Les protections et déprotections du carboxy, de la cétone et de l'amine sont réalisées par les méthodes habituelles, rappelées le cas échéant plus haut.

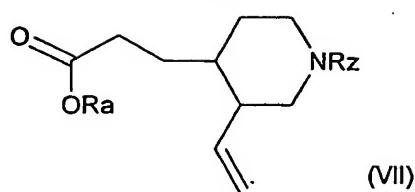
La réduction du carboxy ou du carboxy protégé ainsi que la transformation de l'hydroxyméthyle en carboxyméthyle sont également réalisées par les méthodes rappelées plus haut.

Selon l'invention, le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (V) est obtenu par condensation du dérivé lithié en position 4 de la quinoléine (VI) :



sur un dérivé de pipéridine de formule générale (VII) :

12



(VII)

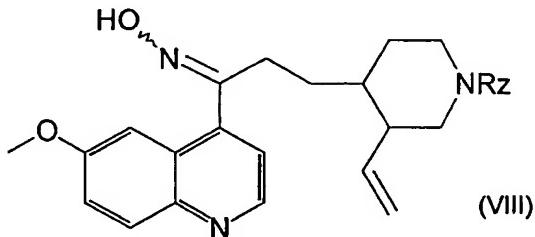
dans lequel Rz est un groupement protecteur d'amine défini précédemment et Ra est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, préférentiellement un méthyle.

5 La formation du dérivé lithié en position 4 de la quinoléine (VI) se fait à l'aide d'une base lithiée forte comme le butyllithium, le sec-butyllithium, ou de préférence le lithium diisopropylamidure, dans un solvant tel qu'un éther, le tétrahydrofurane par exemple, à une température  
 10 comprise entre -78°C et -40°C. La condensation de ce dérivé lithié de quinoléine sur l'ester (VII) se fait dans le même solvant, à une température comprise entre -78°C et 0°C.

Le dérivé de quinoléine (VI) peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO200240474.

15

Le dérivé de pipéridine de formule générale (VII) peut être préparé par réarrangement de Beckmann de l'oxime (VIII)



20

suivi du clivage de l'amide ainsi obtenu en acide, puis estérification de cet acide par les méthodes classiques décrites de la littérature.

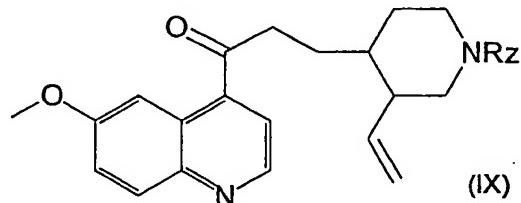
25

Le réarrangement de Beckmann de l'oxime (VIII) en amide peut être réalisé selon les méthodes décrites dans la littérature (M. Smith, J. March, Advanced Organic Chemistry, 5ème Edition, p1415) par exemple par réaction d'un chlorure d'acide sulfonique (comme le chlorure de paratoluène

sulfonyle) sur l'oxime dans un solvant comme l'acétone aqueuse ou le dichlorométhane en présence d'une base telle que la soude ou la potasse aqueuse ou une amine comme la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine par exemple, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Le clivage de l'amide produit par le réarrangement de Beckmann en acide peut être réalisé selon les méthodes classiques de la littérature, comme l'hydrolyse basique par la soude ou la potasse, ou bien encore par exemple par traitement de l'amide par le dicarbonate de di-tert-butyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et de 4-diméthylamino-pyridine suivi d'un traitement par l'hydroxyde de lithium monohydraté et une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène en utilisant comme solvant le tétrahydrofurane par exemple.

L'oxime (VIII) peut être obtenue à partir du dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (IX) :

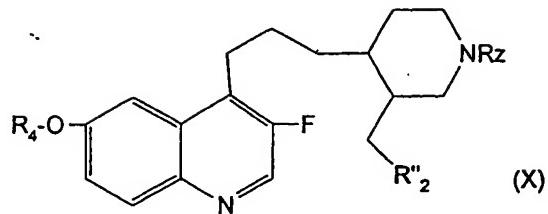


par réaction avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans la pyridine ou bien dans un mélange d'eau et d'alcool comme le méthanol en présence d'une base comme l'acétate de sodium par exemple.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (IX) peut être préparé par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

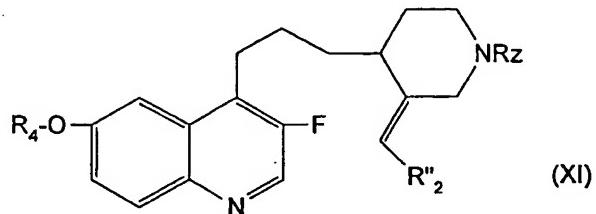
Lorsque R<sub>1</sub> est un fluor et R'<sub>2</sub> est un carboxyméthyle, le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II') peut être préparé par oxydation en milieu basique du

dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (X) :



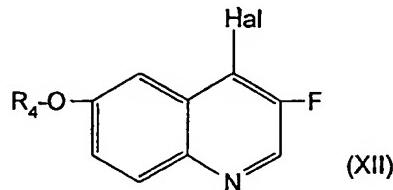
dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment,  $Rz$  est un  
5 groupe protecteur de l'aminio, et  $R''_2$  est le radical  
carboxy protégé correspondant à  $R'_2$ , puis déprotection de  
l'aminio. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de  
préférence au sein d'un solvant inerte tel que le  
diméthylsulfoxyde, en présence de tert-butanol et d'une base  
10 telle que le tert-butylate de potassium ou de sodium, à une  
température comprise entre 0 et 100°C. La déprotection de la  
fonction amine de la pipéridine se fait selon les méthodes  
classiques rappelées plus haut.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule  
15 générale (X) peut être préparé par hydrogénéation sélective du  
dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule  
générale (XI) :

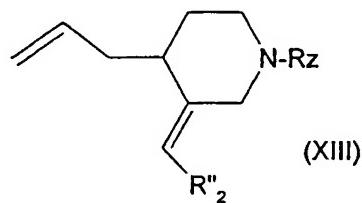


dans laquelle  $R_4$ ,  $Rz$  et  $R''_2$  sont définis comme ci-dessus,  
20 sous une pression de 1 à 100 bars et à une température  
comprise entre 20 et 80°C, dans un solvant tel qu'un alcool,  
éthanol par exemple, ou un amide diméthylformamide par  
exemple en présence d'un catalyseur, par exemple le palladium  
sur charbon ou le palladium sur sulfate de baryum.  
25 Le radical protecteur est plus particulièrement le radical  
benzyloxycarbonyle. Dans ce cas, la réaction d'hydrogénéation  
conduit directement à la déprotection de l'amine.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (XI) peut être préparé par condensation d'un dérivé de quinoléine de formule générale (XII) :



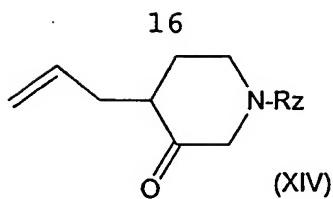
- 5 dans laquelle  $R_4$  est définis comme précédemment et Hal représente un atome d'iode ou de brome, sur un dérivé de la pipéridine de formule générale (XIII) :



dans laquelle  $R''_2$  et  $R_z$  sont définis comme ci-dessus.

- 10 La réaction s'effectue par action successive d'un organoborane (9-borabicyclo[3.3.1]nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) à une température comprise entre -20 et 20°C, puis de l'addition du dérivé de quinoléine de formule générale  
 15 (VII), par analogie avec les méthodes décrites par Suzuki et al., Pure and Appl. Chem., 57, 1749 (1985). La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium (chlorure de palladium diphenylphosphinoferrocène par exemple) et d'une base comme le phosphate de potassium à une  
 20 température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Le dérivé de la pipéridine de formule générale (XIII) peut être préparé par réaction de Wittig, par condensation d'un ylure de phosphore sur un dérivé de pipéridine de  
 25 formule générale (XIV) :



dans laquelle Rz est défini comme ci-dessus.

On opère avantageusement au moyen de (triphenylphosphoranylidène) acétate de méthyle, dans un solvant comme par exemple le toluène, à une température comprise entre 20 et 110 °C.

Le dérivé d'oxo-3 pipéridine de formule générale (XIV) peut être préparé selon ou par analogie avec la méthode décrite par Y. Takeuchi et coll., *Synthesis*, 10, 1814 (1999).

10 Le dérivé de quinoléine de formule générale (XII) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome de fluor peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet WO200240474-A2.

15 Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II'), pour lequel R'<sub>2</sub> est un radical carboxy protégé peut être préparé à partir du dérivé correspondant pour lequel R'<sub>2</sub> est un radical carboxyméthyle protégé, l'hydroxy en alpha de la quinoléine étant protégé, par réduction de ce radical en alcool, transformation en un dérivé p-toluenesulfonyloxy, éthyle puis transformation de ce dérivé 20 en dérivé vinylique par réaction d'élimination suivie de l'oxydation du dérivé obtenu, puis de la déprotection de la fonction alcool en alpha de la quinoléine et de la protection du radical carboxy.

La réduction de l'acide protégé en un radical 25 hydroxyéthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment on opère par action d'un hydrure, hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple, dans un solvant tel qu'un éther, tétrahydrofurane par exemple, à une 30 température comprise entre 20 et 60 °C.

La transformation du dérivé hydroxyéthyle en un dérivé p-toluenesulfonyloxyéthyle s'effectue notamment selon la méthode décrite par L.F. Fieser et M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, vol 1, 1179 (1967), à partir du chlorure de p-toluenesulfonyle en présence d'une base comme une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine, ou aromatique, par exemple la pyridine, dans un solvant halogéné, dichlorométhane par exemple, ou sans solvant, à une température comprise entre 0 et 50°C.

La transformation du dérivé p-toluenesulfonyloxyéthyle en dérivé vinylique s'effectue par réaction d'élimination, notamment selon la méthode décrite par A. Sharma et coll., Org. Prep Proced. Int., 25(3), 330-333 (1993), en présence d'une base, par exemple le t-butylate de potassium, dans un solvant, le diméthylsulfoxyde par exemple, à une température comprise entre 20 et 100°C.

La transformation du dérivé vinylique en un dérivé carboxy s'effectue par les méthodes d'oxydation décrites dans la littérature, notamment par le méta periodate de sodium en présence d'hydrate de trichlorure de ruthénium, dans un mélange de solvants comme par exemple le mélange eau/acetonitrile, à une température comprise entre 20 et 60°C.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I), mais aussi les intermédiaires de formules (II) et (II'), (III) et (III'), (V), (VIII), (IX), (X) ainsi que leurs intermédiaires de préparation présentent une isomérie «cis/trans» au niveau des substituants en position 3 et 4 de la pipéridine. Les dérivés de configuration «trans» peuvent être obtenus à partir des dérivés de configuration «cis» selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale WO 99/37635, ou à partir d'intermédiaires existant sous forme de mélanges, après séparation selon les méthodes connues.

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être purifiés, le cas échéant, par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

5 Par ailleurs, il est également entendu que les composés de formule générale (I) existent également sous formes énantiomères et diastéréoisomères, lesquelles formes ainsi que leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention. Ces derniers peuvent la cas échéant être séparés  
10 notamment par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP). De même, les dérivés cis et trans peuvent être séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

15 Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides  
20 pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates,  
25 phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Certains des dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être  
30 transformés à l'état de sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino  
35 terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon

l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration,

5 décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine,

10 diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- $\alpha$ -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphenylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine,

15 dibenzylamine).

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

In vitro, sur germes gram, positifs les dérivés de

20 quinolyl propyl pipéridine selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,03 et 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  sur *Staphylococcus aureus* AS5155 résistante à la méticilline, également à des concentrations comprises entre 0,06 et 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  sur *Streptococcus pneumoniae* 6254-01 et à des

25 concentrations comprises entre 0,06 et 64  $\mu\text{g}/\text{ml}$  sur *Enterococcus faecium* H983401 et, sur germes gram négatifs, ils se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,12 et 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$  sur *Moraxella catharrhalis* IPA152 ; in vivo, ils se sont montrés actifs sur les infections

30 expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP8203 à des doses comprises entre 12 et 150 mg/kg par voie sous cutanée ( $\text{DC}_{50}$ ) et pour certains d'entre eux à des doses comprises entre 26 et 150 mg/kg par voie orale.

Enfin, les produits selon l'invention sont

35 particulièrement intéressants du fait de leur faible

toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits, ainsi que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement

5 acceptables, à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles provoquées par des bactéries à gram (+) et notamment dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, 10 plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et 15 infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments destinés au 20 traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal, les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et notamment les composés préférés mentionnés plus haut.

La présente invention concerne également les 25 compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

30 Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des

gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsiifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de

cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions 5 peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le 10 principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 µm, par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont 15 particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du 20 degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

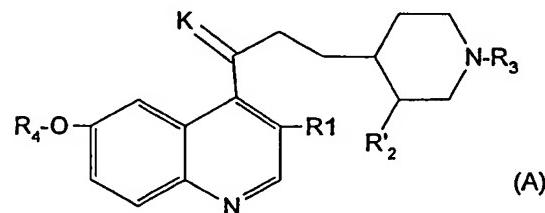
25 L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- 30 • Acide (3R,4R) -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-oxopropyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophénylthio)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique..... 1 g  
• Glucose..... qsp 2,5%  
• hydroxyde de sodium..... qsp pH = 4-4,5  
35 • eau ppi..... qsp 20 ml

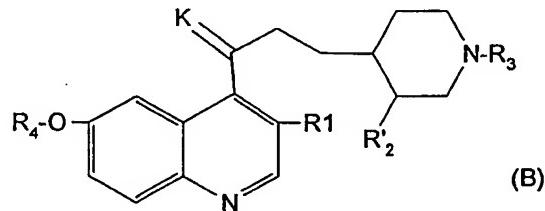
L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I) :

- 5 - les produits de formule (II) telle que définie plus haut, dans laquelle R<sub>1</sub> est un atome de fluor et la cétone est libre ou protégée ;
- les produits de formule (A) :



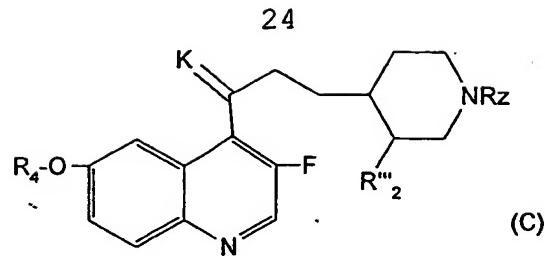
10 dans laquelle R<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment et K représente un groupement protecteur de cétone ;

- les produits de formule (B) :



15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment et K représente un groupement protecteur de cétone, correspondant à des produits obtenus à l'issue de différents traitements effectués sur les produits de formule (III) ;

- 20 - les produits de formule (V) telle que définie plus haut ;
- Les produits de formule (C) :



5 dans laquelle R<sub>4</sub>, Rz et K sont tels que définis précédemment et R'''<sub>2</sub> représente un radical carboxy ou carboxyméthyle libre ou protégé ou un radical hydroxyméthyle, correspondant à des produits obtenus à l'issue des différents traitements effectués sur les produits de formule (V) ;

- les produits de formule (VII) telle que définie plus haut ;
  
- 10 - les produits de formule (VIII) telle que définie plus haut.

Parmi les produits selon l'invention, plus particulièrement intéressants sont les dérivés de quinolyl propyl pipéridine cités ci-après, et notamment ceux décrits 15 dans les exemples, à titre non limitatif :

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylique
  
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
  
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
  
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 5
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-43-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 10
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 15
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 30
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 5     • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10    • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15    • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20    • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25    • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-15 2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-20 2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-43-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-30 2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5
- Acide (3RS, 4RS) où (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 10
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-acétique
- 15
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 20
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 25
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 30
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 25
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 30
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS, 4RS) ou (3SR, 4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 5      acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 10     acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 15     acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 20     acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 25     acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 30     acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

25

Exemple 1

**Acide (3R,4R)-1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylique**

- 30 Une solution de 0,084 g (0,163 mmol) de (3R,4R)-1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans

4,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 5 heures. Après arrêt du chauffage puis retour à température ambiante, on ajoute successivement 10 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 5 cm<sup>3</sup> d'eau. On ajoute alors 5 une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N puis 1N afin d'ajuster le pH de la phase aqueuse à une valeur voisine de 8. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 15 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, 10 filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,073 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acetonitrile (92 / 4 / 4 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,03 g 15 d'acide (3R,4R)-1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 1,25  
20 (mt : 5H) ; de 1,50 à 1,98 (mt : 10H) ; 2,28 (mt : 1H) ; 2,42 (d, J = 12 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,80 (mt : 6H) ; 2,88 (mt : 1H) ; 3,06 (t large: 1H) ; 3,15 (mt : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 7,10 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,50 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,90 (s : 1H).

25

Spectre de MS (IC) m/z 503 (M+H)<sup>+</sup>

Le (3R,4R)-1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

30 A 1,5 g (4 mmol) de (3R,4R)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 20 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile et 0,8 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,66 g de carbonate de potassium, 0,665 g d'iodure de potassium puis une solution de 0,738 g de 2-chloroéthyl cyclohexyl sulfure dans 10 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile. Après 16 heures d'agitation à reflux et

refroidissement du mélange réactionnel, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'eau puis on concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 70 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé par 2 fois 35 cm<sup>3</sup> d'eau puis 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,2 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acetonitrile (98 / 1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,67 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acetonitrile (98 / 2 / 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 15 0,495 g de (3R,4R)-1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IE) m/z 516 (M<sup>+</sup>) m/z 387 (pic de base)

Le (3R,4R)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 4 g (7,23 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétate 25 d'éthyle, on ajoute à une température voisine de 20°C, 9 cm<sup>3</sup> d'une solution 4 N d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle et 10 cm<sup>3</sup> de MeOH. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on dilue le mélange réactionnel avec 25 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis on ajoute une solution 30 aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N afin d'ajuster le pH de la phase aqueuse à une valeur comprise entre 8 et 8,5. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 35 saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression

réduite (2,7 kPa) pour donner 2,33 g de (3R,4R)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IE) m/z 374, (M<sup>+</sup>.)

5 Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 3,33 g (7,23 mmol) d'acide (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-10 pipéridine-3-carboxylique en solution dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,58 cm<sup>3</sup> d'une solution de chlorure de thionyle. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est coulé sur une 15 solution de 10,55 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 150 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis 50 cm<sup>3</sup> 20 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-25 carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IC) m/z 475, (M+H)<sup>+</sup>

L'acide (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

30 A 3,7 g (7,76 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-3-(1RS,2-dihydroxy-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine en solution dans 200 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile et 5 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute successivement à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, 0,147 g

de permanganate de potassium puis une solution de 4,15 g de métaperiodate de sodium dans 16 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 26 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 0°C, on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en 5 sulfite de sodium. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur Célite® sur verre fritté. La Célite® est rincée par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Le pH du filtrat est ajusté à une valeur comprise entre 4 et 5 par addition d'acide acétique.

10 Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 150 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis 75 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec 15 sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,33 g d'acide (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une mousse jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 461, (M+H)+

20 Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-3-(1RS,2-dihydroxy-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 2,47 g (5,02 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-25 pipéridine en solution dans 56,2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 1,25 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute successivement à une température voisine de 30°C, sous atmosphère d'argon, 1,3 g de N-oxyde de 4-méthyl morpholine puis 0,0562 g d'osmate de potassium dihydraté. Après 15 heures d'agitation à une température voisine de 30°C, on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 30 saturée en sulfite de sodium. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, la phase organique est décantée puis filtrée sur Célite® sur verre fritté. La Célite® est rincée par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> dichlorométhane. Le pH du filtrat 35 est ajusté à une valeur voisine de 7 par addition d'acide acétique. Le filtrat est ensuite lavé par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'une

solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,1 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acetonitrile (98 / 2 / 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,9 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-3-(1RS,2-dihydroxy-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 477, (M+H)+

Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 3,57 cm<sup>3</sup> (25,4 mmol) de diisopropylamine en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de -78°C, sous atmosphère d'argon, 15,9 cm<sup>3</sup> d'une solution de nBuli 1,6M/hexane. Après retour à une température voisine de 0°C pendant une période de 10 minutes, le milieu réactionnel est refroidi de nouveau à une température voisine de -78°C. On ajoute alors, sous atmosphère d'argon, une solution de 2,97 g (16,8 mmol) de 3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de -78°C puis retour à une température voisine de -40°C, on ajoute sous atmosphère d'argon, une solution de 6 g de (17,6 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-(2-méthoxycarbonyl-éthyl)-3-vinyl-pipéridine dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de -40°C puis retour en 10 minutes à une température voisine de -10°C, on ajoute successivement 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée avec du chlorure d'ammonium, 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 30 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, lavée successivement par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'eau et 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression

réduite (2,7 kPa) pour donner 8 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (100 / 0 / 0 puis 99 / 0,5 / 0,5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,47 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 443, (M+H)+

Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-(2-méthoxycarbonyl-éthyl)-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 5 g (17,64 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-(2-carboxy-éthyl)-3-vinyl-pipéridine en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à une température voisine de 15°C, sous atmosphère d'argon, 50 cm<sup>3</sup> d'une solution de triméthylsilyldiazométhane 2M/hexane. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 22°C, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,3 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-(2-méthoxycarbonyl-éthyl)-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IE) m/z 297 (M+. ) m/z 57 (pic de base)

Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-(2-carboxy-éthyl)-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

25 A 2 g (3,7 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-[tert-butyloxycarbonyl-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-amino]-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine en solution dans 56 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 18 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 30 2,26 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 9,8 mol/L et 0,310 g d'hydroxyde de lithium monohydraté. Après 16 heures d'agitation, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en sulfite de sodium puis on évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite (2,7 kPa). La phase

aqueuse est filtrée et le résidu est lavé par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'eau. Les filtrats sont réunis, acidifiés à un pH voisin de 3,5 par addition d'acide acétique puis extrait par 3 fois 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, 5 séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,9 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-(2-carboxy-éthyl)-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de MS (IC) m/z 284, (M+H)<sup>+</sup> m/z 301, (M+NH4)<sup>+</sup>

10 Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-[tert-butylloxycarbonyl-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-amino]-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 5,8 g (13,21 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-ylamino)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine en solution dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,85 cm<sup>3</sup> de triéthylamine , 11,5 g de dicarbonate de di-tert-butyle et 1,61 g de 4-20 (diméthylamino)pyridine. Après 16 heures d'agitation, le milieu réactionnel est lavé successivement par 2 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis 2 fois 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous 25 pression réduite (2,7 kPa) pour donner 8,2 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-[tert-butyloxycarbonyl-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-amino]-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IC) m/z 540, (M+H)<sup>+</sup>

30 Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-ylamino)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 2,5 g (5,69 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-[(E,Z)-hydroxyimino]-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-3-

vinyl-pipéridine en solution dans 12,75 cm<sup>3</sup> d'acétone, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,73 g de chlorure de *p*-toluène sulfonyle puis une solution de 0,322 g d'hydroxyde de potassium dans 5 4,5 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 30 minutes d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 100 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis lavé par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec 10 sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,2 g d'un solide orange qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acetonitrile (96 / 2 / 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4- 15 [3-(6-méthoxy-quinolin-4-ylamino)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'un solide beige.

Spectre de MS (IC) m/z 440, (M+H)+

Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-[(E,Z)-hydroxyimino]-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut 20 être préparé de la manière suivante :

A 6,4 g (13,85 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine en solution dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol et 75 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, 1,2 g de 25 chlorhydrate d'hydroxylamine puis 2,35 g d'acétate de sodium trihydraté. Après 72 heures d'agitation, le milieu réactionnel est extrait avec 100 cm<sup>3</sup> puis 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, lavées par 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séchées sur sulfate de magnésium 30 anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,9 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-[(E,Z)-hydroxyimino]-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'un solide orange.

35 Spectre de MS (IC) m/z 440, (M+H)+

Le (3R,4R)-1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 5 g (13,85 mmol) de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 4,28 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis une solution de 3,43 g de dicarbonate de di-*tert*-butyle dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 16 heures d'agitation, le milieu réactionnel est lavé par 3 fois 150 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 6,4 g de (3R,4R)-1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IC) m/z 425, (M+H)+

La (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

20

### Exemple 2

Acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique

Un mélange de 0,1 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N , est porté à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 5 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est neutralisé par 1,8 cm<sup>3</sup> de soude 5N jusqu'au PH 6 et ensuite extrait par 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est

séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70–200 µm ; diamètre 2 cm), en 5 éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (28%) (40/5/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,072 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-10 3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : de 1,55 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,29 (mt : 1H) ; 2,44 (d large, J = 15 12 Hz : 1H) ; 2,61 (mt : 1H) ; 2,68 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,79 (mt : 1H) ; 2,97 (mt : 1H) ; 3,12 (mt : 2H) ; 3,20 (t large, J = 6 Hz : 2H) ; 3,91 (s : 3H) ; de 7,00 à 7,15 (mt : 1H) ; 7,09 (d, J = 3 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 2H) ; 7,47 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,89 (d, 20 J = 0,5 Hz : 1H) ; de 12,80 à 13,20 (mf étalé : 1H).

(3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle

25

Un mélange de 0,57 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle obtenu comme décrit à l'exemple 1, 0,462 g de 2-(2-bromo-éthylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzène, 0,253 g d'iodure de potassium et 1,05 g de carbonate de potassium dans 25 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures à une température voisine de 75°C . Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le 35 milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous

pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (grainulométrie 70-200 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orange.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 1,56 (mt : 1H) ; de 1,65 à 2,00 (mt : 4H) ; 2,24 (mt : 1H) ; 2,40 (d large, J = 12 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,70 (mt : 3H) ; 2,72 (mt : 1H) ; 2,85 (mt : 1H) ; 3,04 (mt : 2H) ; 3,12 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (s : 3H) ; 3,90 (s : 3H) ; de 7,00 à 7,10 (mt : 1H) ; 7,09 (d, J = 3 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,48 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,89 (s : 1H).

- Exemple 3
- Acide (3RS,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétique
- Un mélange de 0,3 g de (3RS,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle dans 1,34 cm<sup>3</sup> d'une

de 15 minutes, on ajoute goutte à goutte 8,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane en 15 minutes et le milieu réactionnel est agité pendant 45 minutes au voisinage de -70°C puis 20 heures au voisinage de 20°C. On 5 coule sur la masse réactionnelle 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, la phase organique est décantée, lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée, par 2 fois 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée. L'extrait organique est séché sur 10 du sulfate de magnésium, filtré et évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un 15 mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 1,37 g de (3RS,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)- 20 propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Spectre infra-rouge : (CCl<sub>4</sub>) 2930; 1737; 1701; 1621; 1506; 1484; 1468; 1232; 1189; 1166; 1028; 905 et 834 cm<sup>-1</sup>

25 (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]- 1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]- pipéridine-3-acétate de méthyle

30 Un mélange de 6,5 g de dichlorhydrate du (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]- pipéridine-3-acétate de méthyle, 3,9 g de 2-(2-bromo-éthylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzène dissout dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 2,32 g d'iodure de potassium, 5,8 g de 35 carbonate de potassium et 3,93 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 200 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 22 heures à une température voisine de 70°C . Après refroidissement à une température voisine de

20 °C, le milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est lavé par 2 fois 30 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40 °C. Le résidu d'évaporation est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40 °C. On obtient 1,7 g de (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orange.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm). Nous observons le mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 50/50 : de 0,90 à 2,60 (mt : 14H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 2H) ; 3,08 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,47 et 3,55 (2 s : 3H en totalité) ; 3,89 (s : 3H) ; 5,33 (t très large, J = 7 Hz : 1H) ; 5,83 (s large : 1H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,15 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,38 (d mt, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,90 à 8,00 (mt : 2H) ; 8,68 (s large : 1H).

Dichlorhydrate du (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Une solution de 940 mg d'acide (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétique dans 20 cm<sup>3</sup> de

méthanol est refroidie à une température voisine de -25°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. A cette solution est ajoutée en 5 minutes 0,43 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Le mélange est ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 1 heure 30 minutes. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C puis on ajoute 30 cm<sup>3</sup> de méthanol. On renouvelle cette série d'opérations 3 fois. On obtient 920 mg de dichlorhydrate de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une mousse jaune.

Spectre infra rouge (KBr) : 3249; 1949; 2503; 2020; 1731; 1622; 1604; 1555; 1497; 1457; 1420; 1308; 1242; 1200; 1175; 1080; 1014; 872; 832 et 795 cm<sup>-1</sup>

Acide (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxy-carbonyl)-pipéridine-3-acétique.

Une solution de 1,16g de (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétate de méthyle, 100 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde anhydre et 25 cm<sup>3</sup> de tert-butanol anhydre est agitée sous atmosphère inerte exempte d'eau à 20°C. On purge cette solution incolore avec de l'oxygène pur jusqu'à saturation du mélange réactionnel. On ajoute alors une solution contenant 685 mg de tert-butoxyde de potassium dans 8 cm<sup>3</sup> de tert-butanol anhydre. L'oxygène est de nouveau introduit par barbotage pendant encore 3 heures et 30 minutes sous forte agitation. La solution jaune obtenue est purgée à l'azote puis refroidie à 0°C. On ajoute ensuite 0,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique pur dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau puis 200 cm<sup>3</sup> d'éther. La phase organique est décantée, lavée par 7 fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau et par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une gomme que l'on reprend dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther. On concentre de nouveau dans les mêmes

conditions que précédemment. On obtient 945 mg d'acide (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétique, sous forme d'une mousse blanche.

- 5 Spectre infra rouge (KBr) : 2973; 2932; 2864; 1693; 1668; 1623; 1510; 1468; 1429; 1366; 1232; 1166; 1030 et 831 cm<sup>-1</sup>  
Spectre infra rouge (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 3600; 2982; 2939; 2867; 1710; 1682; 1623; 1509; 1468; 1429; 1367; 1231; 1162; 1030; 909; 896 et 834 cm<sup>-1</sup>
- 10 (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl )-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Une solution de 1,85 g de (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, 0,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est refroidie, à une température voisine de 0°C, sous agitation et sous atmosphère d'argon. A cette solution incolore est ajoutée en 20 minutes une solution de 1,16 g de di-tert-butyldicarbonate dissous dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange est ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 10 heures. On ajoute alors au mélange réactionnel 200 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 2 cm; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 12 sont réunies, puis concentrées comme précédemment. On obtient 2,16 g de (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile incolore.

Spectre infra rouge ( $\text{CCl}_4$ ) 3006; 1740; 1695; 1622; 1507; 1468; 1428; 1366; 1231; 1166; 1034; 909 et  $832 \text{ cm}^{-1}$

(3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Dans un autoclave, on introduit 2,65 g de (4RS)-1-benzyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-pipéridine-3-ylidène acétate de méthyle, isomère Z, 45  $\text{cm}^3$  d'éthanol absolu et 265 mg de palladium sur charbon à 10 %. Le mélange réactionnel est agité sous 5 bars d'hydrogène à 22°C pendant 24 heures, puis, filtré sur supercel, rincé avec 5 fois 20  $\text{cm}^3$  d'éthanol absolu. Les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,85 g de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm).  
de 1,10 à 1,80 (mt : 7H) ; de 1,90 à 2,30 (mt : 2H) ; de 2,35 à 2,60 (mt : 3H) ; de 2,65 à 2,95 (mt : 2H) ; 3,06 (mt : 2H) ; 3,55 et 3,56 (2s : 3H en totalité) ; 3,95 et 3,96 (2s : 3H en totalité) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,96 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).  
(4RS)-1-benzyloxycarbonyl-4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-pipéridine-3-ylidène acétate de méthyle, isomère Z.

Une solution de 5,8 g de (4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl pipéridin-3-ylidène acétate de méthyle (isomère Z) dans 15  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane est ajoutée lentement, à une température voisine de 0°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, à 45  $\text{cm}^3$  d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofurane. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 4 heures. 5,5 g de 4-iodo-3-fluoro-6-méthoxy quinoléine en solution dans 100  $\text{cm}^3$  de

tétrahydrofurane sont ajoutés, puis 11,2 g de phosphate de potassium tribasique, et enfin 386 mg de chlorure de palladium diphénylphosphinoferrocène. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 heures au reflux puis agité 48 heures à 5 température ambiante. La suspension obtenue est filtrée. Le filtrat est concentré puis repris dans 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est lavée par 2 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis par 2 fois 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, 10 filtrée, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 15 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 6 cm ; hauteur 38 cm), en éluant par un 15 mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes en faisant un gradient jusqu'à 70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm<sup>3</sup>. Les fractions 31 à 34 sont réunies, puis concentrées. On obtient 4,7 g de (4RS)-1-benzyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) 20 propyl]-pipéridine-3-ylidène acétate de méthyle (isomère Z), sous forme d'une huile incolore.

Spectre infra rouge (CCl<sub>4</sub>): 3091; 3068; 3034; 1705; 1655; 1622; 1507; 1468; 1434; 1361; 1263; 1231; 1207; 1173; 1141; 1034; 909; 832 et 696 cm<sup>-1</sup>

25 (4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl pipéridin-3-ylidène acétate de méthyle, isomère Z.

Une solution contenant 16,3 g de (4RS)-4-allyl-1-benzyloxy-carbonyl pipéridin-3-one dans 200 cm<sup>3</sup> de toluène est agitée au reflux avec du (triphenylphosphoranylidène) acétate de 30 méthyle, sous atmosphère inerte, pendant 16 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu, solubilisé dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane à chaud, est purifié par chromatographie, 35 sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 10 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle

(80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 13 à 15 sont réunies, puis concentrées comme ci-dessus. On obtient 5,8 g de (4RS)-4-allyl-1-benzyloxy-carbonyl pipéridin-3-ylidène acétate de méthyle (isomère Z), 5 sous forme d'une huile incolore.

Spectre infra rouge (CCl<sub>4</sub>) : 3068; 3034; 2949; 2853; 1722; 1705; 1655; 1643; 1434; 1260; 1200; 1174; 1144; 993; 918 et 696 cm<sup>-1</sup>

La (4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl-piperidin-3-one peut 10 être préparée selon Takeuchi Y et coll. décrit dans Synthesis 1999, 10, 1814.

Exemple 4

15

**Acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique**

20 Un mélange de 0,43 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N , est porté à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 5 heures. Après refroidissement aux 25 environs de 20°C, le milieu réactionnel est neutralisé par 4,7 cm<sup>3</sup> de soude 5N jusqu'au PH 6 et ensuite extrait par 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est 30 purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28%) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon 35 les conditions décrites précédemment. On obtient 0,4 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-

52

thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un huile de couleur jaune.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : de 5 1,55 à 1,85 (mt : 5H) ; 2,35 (mt : 1H) ; de 2,40 à 2,50 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,75 (mt : 3H) ; 2,84 (mt : 1H) ; de 2,90 à 10 3,10 (mt : 3H) ; 3,19 (mt : 2H) ; 3,89 (s : 3H) ; 7,06 (dd,  $J = 6$  et 3,5 Hz : 1H) ; 7,22 (d large,  $J = 3,5$  Hz : 1H) ; 7,48 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,62 (dd,  $J = 6$  et 1 Hz : 1H) ; 15 7,73 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 7,91 (d,  $J = 5$  Hz : 1H) ; 8,02 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,88 (d,  $J = 5$  Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle

15

Un mélange de 0,95 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 0,72 g de 2-(2-bromo-éthylsulfanyl)-2-thiophène, 0,44 g 20 d'iodure de potassium et 1,9 g de carbonate de potassium dans 40  $\text{cm}^3$  d'acetonitrile est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 17 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est 25 lavé par 2 fois 15  $\text{cm}^3$  d'acetonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50  $\text{cm}^3$  d'eau distillée et 100  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30  $\text{cm}^3$  d'eau distillée et 2 fois 50  $\text{cm}^3$  30 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200  $\mu\text{m}$ ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un 35 mélange de acétate d'éthyle-éther de pétrole (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 10  $\text{cm}^3$ . Les

fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-5 éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur brune.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 1,56 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,95 (mt : 4H) ; 2,21 (mt : 1H) ; 2,36 10 (d large,  $J = 12$  Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 3H) ; de 2,70 à 2,85 (mt : 2H) ; 2,91 (t,  $J = 7$  Hz : 2H) ; de 3,00 à 3,30 (mt : 2H) ; 3,57 (s : 3H) ; 3,89 (s : 3H) ; 7,05 (dd,  $J = 6$  et 3,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd,  $J = 3,5$  et 1 Hz : 1H) ; 7,49 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,61 (dd,  $J = 6$  et 1 Hz : 1H) ; 15 7,73 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 7,92 (d,  $J = 5$  Hz : 1H) ; 8,03 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,90 (d,  $J = 5$  Hz : 1H).

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu par 20 application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 99 11679.

### Exemple 5

**Acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique**

Une solution de 1 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N est agitée pendant 30 4 heures à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, puis 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme, puis 1,9 g d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. Le mélange est extrait par 3 fois 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Les phases 35 organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 $\mu$  ; diamètre 2,5 cm ; 30 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (96/4 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 150 cm<sup>3</sup>, puis des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 22 sont réunies, puis concentrées comme précédemment. On obtient 0,583 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényle)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur verte fondant vers 70°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm) : de 1,60 à 1,95 (mt : 5H) ; 2,44 (mt : 1H) ; 2,58 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 2,73 (mt : 2H) ; 2,92 (mt : 1H) ; 3,19 (mt : 2H) ; 3,67 (s : 2H) ; 3,88 (s : 3H) ; 7,32 (mt : 1H) ; 7,48 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,63 (mt : 1H) ; 7,72 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 8,02 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,89 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 12,30 à 12,80 (mf étalé : 1H).

20 Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D^{20} = +27,9^\circ \pm 0,8$ , dans le méthanol à 0,5 %.

(3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényle)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

25 Un mélange de 17,28 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 173 cm<sup>3</sup> de triéthylamine est agité pendant 5 minutes sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C. On ajoute 4,05 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,834 g d'iodure cuivreux et 7,9 g de 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzène. Le mélange est agité pendant 2 heures à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 150 cm<sup>3</sup> d'eau, puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 150 cm<sup>3</sup>

d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 5 fois 150 cm<sup>3</sup> d'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées, concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié 5 par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 7 cm ; 600 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant d'abord une fraction de 2,5 l , puis des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 29 sont réunies puis 10 concentrées comme ci-dessus. On obtient 18,4 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune.

15 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : de 1,55 à 1,95 (mt : 5H) ; 2,39 (mt : 1H) ; 2,58 (d large, J = 10 Hz : 1H) ; 2,68 (mt : 1H) ; 2,82 (mt : 1H) ; 2,91 (mt : 1H) ; 3,09 (mt : 1H) ; 3,23 (mt : 1H) ; 3,58 (s : 3H) ; 3,61 (s : 2H) ; 3,88 (s : 3H) ; 7,31 (mt : 1H) ; 7,49 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; de 7,55 à 7,65 (mt : 1H) ; 7,73 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 8,02 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,89 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

thiénylthio, phénylthio substitué par halogène, cyclohexylthio ou cyclopentylthio.

6) L'un quelconque des dérivés de formule (I) telle que 5 définie à la revendication 1, dont les noms suivent :

Acide 1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylique ;

10

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényle)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique ;

15 Acide 4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique ;

20 Acide 4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétique ;

Acide 4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiophènesulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique ;

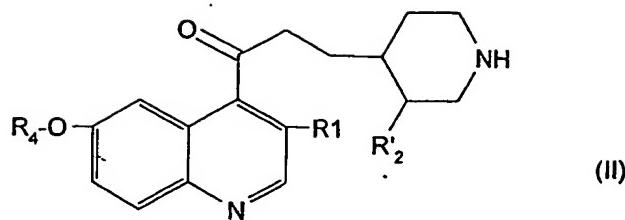
25

Acide 4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényle)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique ;

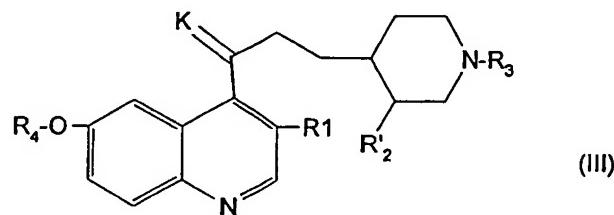
sous leurs différentes formes isomères, séparées ou en 30 mélanges, et leur sels.

7) Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R<sub>3</sub> définie dans la revendication 35 1, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II)

59



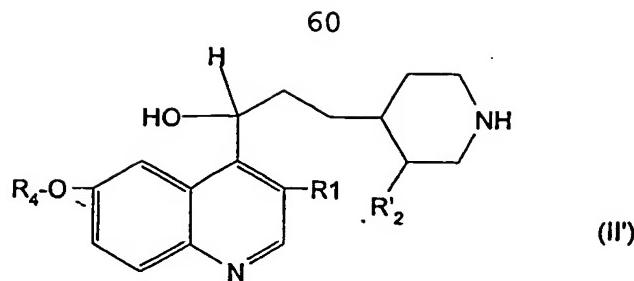
dans laquelle la fonction cétone est, le cas échéant,  
intermédiairement protégée, R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme dans  
la revendication 1 et R'<sub>2</sub> représente un radical carboxy ou  
5 carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl  
propyl pipéridine de formule générale (III) :



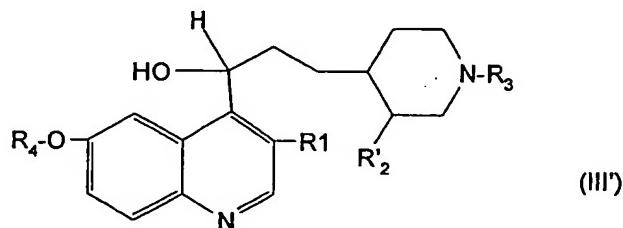
pour lequel R<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme ci-dessus et K  
représente un atome d'oxygène ou un groupement protecteur de  
10 cétone, puis transforme R'<sub>2</sub> en un radical carboxy ou  
carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, réduit le radical  
carboxy ainsi obtenu ou le radical carboxy protégé que peut  
représenter R'<sub>2</sub> en un radical hydroxyméthyle et éventuellement  
transformation de celui-ci en un radical carboxyméthyle selon  
15 les méthodes habituelles,

puis, le cas échéant, sépare les isomères, élimine le radical  
protecteur d'acide, élimine le radical protecteur de la  
cétone, et/ou transforme le produit obtenu en un sel.

8) Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl  
20 propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce  
que l'on condense la chaîne R<sub>3</sub> définie dans la revendication  
1, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule  
générale (II') :

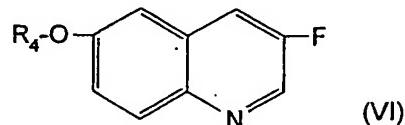


dans laquelle  $R_1$  et  $R_4$  sont définis comme dans la revendication 1 et  $R'^2$  représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl 5 propyl pipéridine de formule générale (III') :

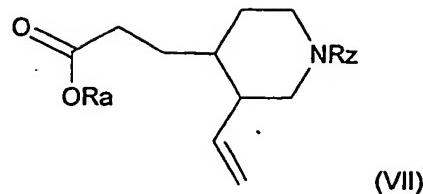


dans laquelle  $R_1$ ,  $R'_3$  et  $R_4$  sont définis comme dans la revendication 1 et  $R_3$  est défini comme précédemment, puis oxyde en cétone la fonction alcool en position alpha de la 10 quinoléine pour obtenir un dérivé de formule (III) telle que définie à la revendication 7, dans laquelle K représente un atome d'oxygène, et poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 7.

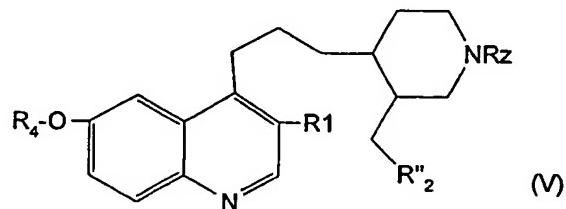
9) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce 15 que l'on prépare le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule (II) pour lequel  $R_1$  est un atome de fluor par un procédé selon lequel l'on condense le dérivé lithié en position 4 de la quinoléine (VI) :



20 sur un dérivé de pipéridine de formule générale (VII) :



dans lequel Rz est un groupement protecteur d'amine et Ra est un groupement alkyle, pour obtenir un dérivé de quinolyl  
5 propyl pipéridine de formule générale (V) :



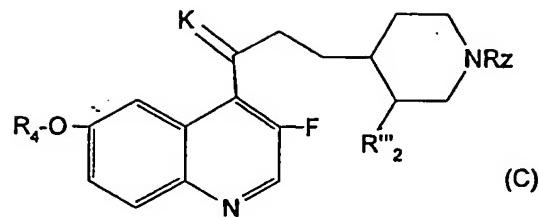
dans lequel Rz est défini comme précédemment, que l'on soumet  
à une réaction d'oxydation pour obtenir le dérivé carboxy  
correspondant, le cas échéant, protège le carboxy et la  
10 cétone, le cas échéant, réduit le carboxy libre ou protégé en  
hydroxyméthyle puis transforme celui-ci en carboxyméthyle,  
protège ce dernier et libère la cétone et l'amine.

10) A titre de médicaments, les dérivés de quinolyl  
15 propylpipéridine tels que définis à la revendication 1, ainsi  
que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

11) A titre de médicaments, les dérivés de quinolyl  
propylpipéridine tels que définis à l'une quelconque des  
20 revendications 2 à 6, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement  
acceptables.

12) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de  
principe actif, au moins un médicament selon l'une des  
25 revendications 10 et 11.

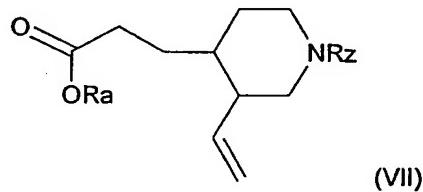
13) Un dérivé de quinolyl pipéridine, caractérisé en ce  
qu'il répond à la formule générale (II) :



dans laquelle  $R_4$  est tel que défini à la revendication 1,  $R_z$  représente un groupement protecteur d'amine,  $K$  représente un  
5 atome d'oxygène ou un groupement protecteur de cétone et  $R'''_2$  représente un radical carboxy ou carboxyméthyle libre ou protégé ou un radical hydroxyméthyle.

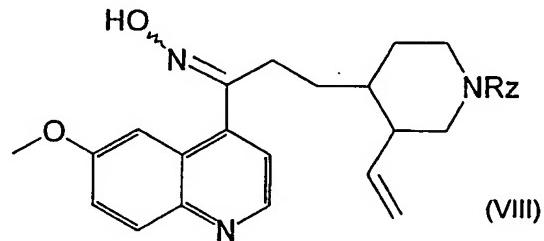
**17)** Un dérivé de pipéridine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (VII) :

10



dans lequel  $R_z$  est un groupement protecteur d'amine et  $R_a$  est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

**18)** Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine,  
15 caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (VIII) :



dans laquelle  $R_z$  est un groupement protecteur d'amine.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR 03/02686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	IPC 7 C07D401/06 A61K31/4709 A61P31/04 C07D409/14 C07D211/34
-------------------------------------	--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 25227 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 12 April 2001 (2001-04-12) * p. 208, ligne 1-17; p. 211, ligne 9-21; p. 212, ligne 28 - p. 213, ligne 7; p. 215, ligne 15-18; p. 217, ligne 30 - p. 218, ligne 14; p. 244, l. 27 - p. 245, l. 12; p. 256, l. 23 - p. 257, l. 12 ----	1
A	WO 00 43383 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 27 July 2000 (2000-07-27) * page 40, examples 24 et 31; revendications * ----	1,10
A	WO 02 40474 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 23 May 2002 (2002-05-23) claims -----	1,10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

10 February 2004

Date of mailing of the international search report

23/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demandeur	ationale No
PCT/FR 03/02686	

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0125227	A 12-04-2001	FR 2798656 A1 AU 7429500 A BG 106524 A BR 0014060 A CA 2383836 A1 CN 1374959 T CZ 20020940 A3 EE 200200138 A EP 1218370 A2 WO 0125227 A2 HU 0204283 A2 NO 20021253 A SK 3632002 A3 US 6403610 B1 ZA 200202073 A	23-03-2001 10-05-2001 31-01-2003 21-05-2002 12-04-2001 16-10-2002 17-07-2002 16-06-2003 03-07-2002 12-04-2001 28-04-2003 24-04-2002 01-04-2003 11-06-2002 13-06-2003
WO 0043383	A 27-07-2000	AU 2437900 A WO 0043383 A1 EP 1144404 A1 JP 2002535323 T	07-08-2000 27-07-2000 17-10-2001 22-10-2002
WO 0240474	A 23-05-2002	FR 2816618 A1 AU 1836502 A BR 0115312 A CA 2429311 A1 CZ 20031316 A3 EE 200300207 A EP 1337529 A2 WO 0240474 A2 NO 20032187 A US 2002111492 A1	17-05-2002 27-05-2002 23-09-2003 23-05-2002 15-10-2003 15-08-2003 27-08-2003 23-05-2002 26-06-2003 15-08-2002